

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS(11) (13)
194864 B

(22) A bejelentés napja: 85. 02. 08. (21) 1472/85
 (86) PCT/US85/00187
 (87) WO85/03707
 (33) US:
 (32) 84. 02. 15.
 (31) 580 304

(51) Int. Cl4
 C 07 D 401/04
 A 61 K 31/445

(41) (42) A közzététel napja: 1986. 05. 28.
 (45) Megjelent: 1989. 07. 30.



(72) Feltaláló:
 VILLANI Frank J., Fairfield, New Jersey, US

(71) Bejelentő:
 Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey, US

(54) ELJÁRÁS 8-KLÓR-6,11-DIHIDRO-11-(4-PIPERIDILODÉN)-5H-BENZO[5,6]CIKLOHEPTA[1,2-B]PIRIDIN ÉS SÓI ELŐALLITÁSÁRA

(57) KIVONAT

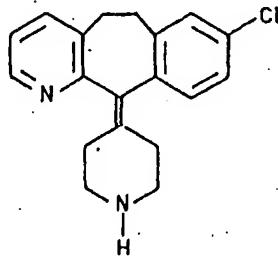
A találmány tárgya az 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidioldén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin és sói előállítására.

A fentieken vezetően a találmány szerint úgy állíthatók elő, hogy

a) 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-ethoxy-karbonyl-4-piperidioldén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint dekarboksyileznek; vagy

b) 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-methyl-4-piperidioldén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint demetileznek, és a vegyületet szabad formában vagy egy sója alakjában izolálják.

A találmány szerint előállított vegyület hasztaminglelő gyógyszerkészítmények előállítására alkalmazható.



(1)

A találmány lárgya eljárás 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidillidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]pirldln és sói előállítására.

A 3 326 924 és 4 282 233 számú US szabadalmi eljárások Ismertetések a 11-(4-piperidillidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]pirldinet.

A találmány az (I) képletű 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidillidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]pirldln és gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására vonatkozik.

A találmány tárgyát képezi tövábbá gyógyszerészítmények előállítása, amelyek halóanyagként a 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidillidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]pirldln vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokkal keverve tartalmazzák.

A találmány szerint az (I) képletű gyógyszerészítmények emlősök allergás reakcióinak kezelésére alkalmazhatók, a fenti gyógyszerészítményeket az emlősöknek beadva.

A találmány szerint az (I) képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-ethoxy-karbonil-4-piperidillidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]pirldint dekarbetoxyilezünk. A klinálási vegyület a 4 282 233 számú US szabadalmi leírás szerint állítható elő.

Az (I) képletű vegyület előállítására azonban más módszerek is alkalmazhatók.

Igy például az (I) képletű vegyületet kapjuk akkor is, ha a 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-methyl-4-piperidillidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]pirldint demellezzük. A 8-klór-11-(1-methyl-4-piperidillidén)-vegyület a 3 326 924 számú US szabadalmi leírásban Ismertetett módon állítható elő.

A 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidillidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]pirldln gyógyszerészetileg elfogadható savakkal, így sósavval, metánszulfonsavval, kénsavval, écetsavval, maleinsavval, fumársavval, foszforsavval és hasonlókkal szoktak kepezhet. A sókat úgy állítjuk elő, hogy a szabad bázisformát a kívánt sav elegendő mennyiségevel érintkeztetve, a szokásos módon sót képzünk. A szabad bázisformát regenerálhatjuk úgy, hogy a sóformákkal bázissal kezeljük. Ehhez például híg vizes bázis-oldalokat használhatunk, ami lehet például híg vizes nátrium-hidroxid-, kálium-karbonát-, ammónia- vagy nátrium-hidrogén-karbonát-oldat. A szabad bázisforma a megfelelő sóformáktól bizonyos fizikai tulajdonságokban, így a poláris oldószerkben való oldhalóságban nemileg eltér, de a sók a szabad bázisformával a találmány céljaira máskülönben egyenértékűek.

Az (I) képletű vegyület és megfelelő só előfordulhatnak nem szolvatáll, valamint szolvatáll formákban, beleértve a hidrál formákat. A találmány céljára a gyógyszerészetileg elfogadható oldószerrel, így vízzel, etanolattal és hasonlókkal képezzel szolvatáll formák a nem szolvatáll formákkal általában egyenértékűek.

A találmány szerint vegyületeknek gyógy-

szerekészítményekké való feldolgozásához alkalmas línerek, gyógyszerészetileg elfogadható hordozók lehetnek szlárdak vagy folyékonyak. Szlárd készítmények a porok, tablettaik, diszpergálható granulátumok, kapszulák, tokok és kúpok. A szlárd hordozó lehet egy vagy több anyag, ami hígítószerként is szolgál; lehetnek bennük ízesítő anyagok, az oldódást elősegítő anyagok, síkosító anyagok, szuszpendáló szerek, kötőanyagok és a tablettaik szétesését elősegítő szerek, de lehet egy kapszulázó anyag is. A porokban a hordozó lehet finomeloszlású szlárd anyag, keverve a finomeloszlású halóanyaggal. A tablettaikban a halóanyag megfelelő arányban keverve van a szükséges kötőtulajdonságokkal rendelkező hordozóval és a kívánt alakra és méretre van préselve. A porok és tablettaik előnyösen körülbelül 5-20% halóanyagot tartalmaznak. Megfelelő szlárd hordozók a magnézium-karbonát, magnéziumszlearál, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragantmézga, metil-cellulóz, nátrium-karboximetyl-cellulóz, alacsony olvadáspontú viaszok, kakaóvaj és hasonlók. A készítmény kifejezés magába foglalja a halóanyag elkészítését egy Kapszulázó anyaggal, mint hordozóval is, s így kapszulát előállítva; amelyben a halóanyag (más hordozóval vagy anélküli) körül van véve a hordozóval, amely így van kapcsolatban vele. Hasonlóképpen a kapszulák Is a készítmények közé taroznak. A tablettaik, porok, kapszulák mint orális beadásra alkalmas szlárd dózisformák használhatók.

Kúpok készítése céljából először megolvadtunk egy alacsony olvadáspontú viaszt, így zsírsav-gliceridek keverékével vagy kakaóvajjal és ebben a halóanyagot keverés közben homogén diszpergáljuk. A megolvadt homogén keveréket ezután megfelelő méretű formákba öntjük, hagyjuk kihűlni és ezáltal megszáradni. A folyékony készítmények az oldatok, szuszpenziók és emulziók. Ilyenek például a parenterális Injekciókhoz alkalmas vizes vagy víz-propillén-glikolos oldatok. A folyékony készítmények előállíthatók vizes polietilen-glikol-oldalban oldva is. Orális alkalmazásra megfelelő vizes oldatokat készíthetünk úgy, hogy a halóanyagot vízben oldjuk és megfelelő színezékeket, ízesítőket, stabilizátorokat, édesítőszereket, oldódást elősegítő anyagokat és sürtőszereket adunk hozzá kivánság szerint. Orális alkalmazásra megfelelő vizes szuszpenziókat készíthetünk úgy, hogy a finomeloszlású halóanyagot vízben diszpergáljuk egy visszaközus anyaggal, ami lehet például természetes vagy szintetikus gumi, gyanták, metil-cellulóz, nátrium-karboximetyl-cellulóz és más jól ismert szuszpendáló szerek.

A készítmények közé taroznak az olyan szlárd készítmények is, amelyeket rövid idővel a felhasználás előtt orális vagy parenterális beadásra alkalmas folyékony készítményekké akarunk alakítani. Ilyen folyékony alakú készítmények az oldatok, szuszpenziók és emulziók. Ezeket a speciális szlárd alakú készítménye-

ket legegyszerűbben egységdőzis formájában készítjük el, és mint ilyeneket egyetlen folyékony dózssegység előállítására használjuk. De úgy is eljárhatunk, hogy elegendő szlárd anyagot készítünk ahhoz, hogy a folyékony alakká végzett átalakítás után több egyedi folyékony dózist kapunk, a folyékony alakú készítmény előre meghatározott térfogatával fecskendővel, teáskanállal vagy más térfogalmérő eszközzel kímérve. Ha ily módon több folyékony dózist készítünk, akkor a folyékony dózisok fel nem használt részét — az eselleges bomlás késleltetése céljából — alacsony hőmérsékleten, például hűtőben tároljuk. A szlárd készítmények, amelyeket folyékony készítményekké akarunk alakítani, a halóanyagon kívül tartalmazhatnak még ízesítőket, színezékeket, stabilizátorokat, pufferokat, mesterséges és természeles édesítőszereket, díszpergalóanyagokat, sűrítőszereket, az oldódást elősegítő anyagokat és hasonlókat. A folyékony alakú készítmények előállításához használt oldószer lehet víz, izotonálisvíz, etanol, glikerin, propillén-glikol és hasonlók, valamint ezek keverékek. Az alkalmazott oldószt természelesen a beadás módjának megfelelően választjuk ki, így például a nagymennyiséggű étanolt tartalmazó készítmények parenterális beadásra nem alkalmazhatók.

A halóanyagot használhatjuk bőrön át haló dözisformákban is

A gyógyszerkészítményeket előnyösen egységdőzis alakjában készítik el. Ebben a formában a készítmény a hatóanyag megfelelő mennyiségeit tartalmazó, többnyire egységdőzis-szokra van felosztva. Az egységdőzis forma lehet csomagolt készítmény, a csomag a készítmény diszkrét mennyiségeit tartalmazza. Ilyenek például a csomagolt tableták, kapszulák és porok kis üvegekben vagy flolákból. Az egységdőzis forma lehet maga a kapszula, tok vagy tabletta is vagy ezeknek a csomagolt formáknak megfelelő számára tartalmazhatja.

A halotányag mennyisége a készítmény egy-
ségdőzlásában a speciális alkalmazásnak meg-
felelően válogathat vagy beállíthat 1 mg és
1000 mg között. A készítmény kívánt esetben
más terápiás szereket is tartalmazhat.

Az alkalmazott dózsok a beleg szükségle-től és a kezelt állapot súlyosságától függően

Kezelés módja	Orális dózis mg/kg	Az állatok száma	A mancs súlyának növekedése (mg) átlagban	Száza lékos gátlás
Placebo	-	7	.22,3	-
Találmány szerinti vegyület	0,03	8	19,9	11
	0,1	7	13,0	42
	0,3	8	6,1	73
	1,0	8	2,5	89

A lataimány szerint előállított vegyületek megvizsgáltuk nyuglató hatásának megállapítására is, mivel ismeretes, hogy számos klinikai antihizártalmi kedvezőtlen mellékhatásokkal rendelkezik, amennyiben álmossító és nyuglató tulajdonságú.

vállozhatnak. Egy speciális helyzetben alkalmazandó megfelelő dózis megállapítása a szakemberre tartozik. A kezelést általában a vegyület optimális dózisánál kisebb dózisokkal kezdjük el. Ezután a dózist kis részekkel növeljük, amíg a körülmények között optimális hatást nem érjük. Egyszerűség kedvéért, a teljes napidózis kívánt esetben előszíthaló és a nap folyamán részletekben beadható.

10 A találmány szerint előállított 8-klór-
-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-ben-
-zo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin hisztaminhatását
15 gátló tulajdonságú. A vegyület hisztamlinhatását
gátló tulajdonságára a szokásos farmakológiai ki-
sérlettel eljárásokkal bizonyítható. Így például a
vegyületnek az a képessége, hogy egereknél
csökkeneti a hisztamlin előidézésre mancs- ödémát,
20 a következő módszerrel mérhető.
25 30 g súlyú CF₁ hím egereket szabályo-
zott hőméréskeltető és nedvességtartalmú körül-
mények között, 12 órás sötétség/villágosság cik-
lusban tartottuk. Az állatok telzsés szerint
ehettek és ihattak. Az egereket találomra jelölt
25 lük ki a kezelendő csoportba. 1 órával a vegyü-
lettel vagy az oldószerrel végzett kezelés után
az egereket éterrel könnyedén elaltattuk. Mind
egyik egér bal hátsó mancsa szolgált kontroll
ként, és ebbe 25 µl izotóniás sóoldatot injekci-
óztunk. Az egerek jobb hátsó mancsa volt a ki-
sérleti mancs, és ebbe 13 µg hisztamlin-dihid-
rokforidot tartalmazó 25 µl izotóniás sóoldatot
30 injekciótunk. 30 perc múlva az egerek nyakát
kicsavarva azokat leültük, és minden gyilk egér
35 minden hátsó mancsát eltávolítottuk, úgy, hogy
azokat a tarzájis ízületi nél levágottuk. Mindegyik
mancs súlyát feljegyeztük, és a vegyülettel ke-
zelt és a placebo kezelt csoportok mancsai kó-
zötti súlykülönbség értékelésére a Student-féle
40 „t” tesztet használtuk. Az ED₅₀ értékeit (az a
dózis, ami a hisztaminnal előidézett ödémát
50% ban gátolja) és a 95% os megbízhalósá-
gi határokot a „Lineár Least Square Dose-Res-
ponse” eljárással (Brownlee, K.A.: „Statistical
45 Theory And Methodology In Science and Engi-
neering”, 2nd Ed., J. Wiley and Sons, New York,
1965, pp. 346-349) határozottuk meg.

A fenti módszert használva a következő eredményeket kaptuk:

A tafálmány szerinti vegyület akut visszelédesít-, neuroológiai és autonom hatásait egeréknél Irwin eljárásának [Irwin S., Drug Screening And Evaluation Of New Drugs In Animals, In Animal And Clinical Pharmacologic Techniques In Drug Evaluation Nodine JM and Siegler PE (Eds.),

BEST AVAILABLE COPY

194864

5

Year Book Medical Publishers Inc., Chicago 1964, pp. 36-54) módosításával értékeltek ki. Az oldószer vagy halóanyag orális beadása után az egerekkel (CF, hím egerek, 20-24 g súlyúak) megfigyeltük és kezeltük, klírtékkel a viselkedést, neurologiai és autonóm vállozásokat. Félíg kvantitatív eredményeskálat használtunk, amelyben a normálisan jelentkező jeleket (például spontán aktivitás, elővigyázatosság, pupillaméről) 0 „normál” eredménnyel jelöltük, a +1, +2 és +3 jelzések a normálstól kissé, mérsékeltén és jelentősen eltérően növekedő eredményt, míg a -1, -2 és -3 jelzések a normálstól kissé, mérsékeltén és jelentősen eltérően csökkenő eredményt jelentnek. Ha egy olyan jelenség tűnik fel, amely általában nincs jelen (például görbcsök, remegés), akkor ennek nagyságát 1-3 értékű skálával jelöltük. Mindegyik kezeli csoport 6 állatból állott, és a klírtékelésekkel 1 órával az adagolás után végeztük. Az elhalálozássra vonatkozó további megfigyeléseket 24 órával az adagolás után végeztük el. Az előfordulás gyakoriságát úgy határoztuk meg, hogy észleltük az állatokban a fenti értékkelést módszerrel megfelelő 2 vagy ennél nagyobb eredményt.

8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidildén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin halásalegerekben a viselkedési, neurologiai és autonóm funkciókra

Mérés	MED, mg/kg p.o ^{a)}
Halálozás	>300
Reakтивitás	>300
Csökkent motorikus aktivitás	>300
Csökkent izomtónus	>300
Remegés/görbcsök	>300
Ataxia	>300
Mydriasis	300
Ptosis	300

a) A minimális effektív dózis definíciója: a legkisebb dózis, ami minden gyilkos dözsnnél a 6 vizsgált állat közül legalább 3-nál az Irwin szerinti 2 vagy nagyobb eredményt adja.

A találmány szerinti vegyület orális ED₅₀ dózisa a szabad formában: 0,15 mg/kg.

A fenti kísérleti eredményekből nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyület a klinikailag használható halszlamigátló dózsokban lényegileg nem-nyugtatónak hatású.

A találmány szerinti vegyületnek és gyógy-szerészetileg elfogadható sólnak beadási mennyiséget és gyakorlását az orvos állapítja meg, tekintetbe véve a beteg korát, állapotát és nagyságát, valamint a kezelendő szimptóma súlyosságát. A szimptómák enyhítésének eléréséhez tipikusan ajánlott dózistaromány 5-100 mg/nap, két vagy négy osztott dózisban.

A találmány szerinti eljárás kivitelezési módját a példák szemléltetik.

1. példa
8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidildén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-acetát 30 ml 70%-os étillalkoholban oldott 12 g nátrium-hidroxidhoz 6 g 8-klór-6,11-dihidro-11-

6

-(1-ethoxy-karbonil-4-piperidildén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridini (előállítva a 4 282 233 számú US szabadalmi leírás szerint) adunk, és az elegyet keverés közben 24 órán át visszaolatással forraljuk. Körülbelül az első 6-8 óra után még 30 ml 70%-os étillalkoholt adunk a reakcióreleghet.

Ezután az oldószernek körülbelül 50%-át vákuumban ledeszítsük. A maradékhoz kevés joges vízet adunk és jágecettel megsavanyíljuk, majd kloroformmal 6-8-szor extraháljuk, mivel a termék az ectsavas oldalból mint sűrű emulzió válik ki, ami nem szürhető. A kloroformos extraktumot kis térfogatra besűrítjük, és a termék hexánnal kicsapjuk. A nyers-termék olvadáspontja 197-200°C. Ezt benzolhexán keverékéből átkristályosítjuk, az így kapott termék olvadáspontja 199-200°C. A kitermelés 4,0-4,5 g.

2. példa
8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidildén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin

Az 1. példa szerint előállított acetátot minlmálls mennyiséggű vízben feloldjuk, és az oldatot hígított vízes kálium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk. Rózsaszín olaj válik ki. A szerves anyagot kloroformmal extraháljuk, vízzel mosuk, és az oldószeret eltávolítjuk. A maradékot hexánnal eldörzsöljük, akályszennel színtelenítjük és nagy térfogatú hexánból átkristályosítjuk. Az így kapott termék olvadáspontja 151-152°C.

3. példa
8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidildén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin.

A .8-klór-6,11-dihidro-11-(1-clano-4-piperidildén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin.

16.2 g (0,05 M) 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-mell-4-piperidildén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint (előállítva a 3 326 924 számú US szabadalmi leírás szerint) 300 ml száraz benzolban feloldunk. Ehhez az oldathoz nitrogéntmoszférában fassan 75 ml benzolban oldott 6,4 g bróm-clanidot adunk. Az elegyet szabóhőméréskéleten éjszakán át (kb. 20 órán át) keverjük, ezután az oldatot megszűrjük, a szűrlejtet vákuumban kis térfogatra koncentráljuk, és a maradékhoz petróletért vagy hexánt adunk, amig a kicsapódás teljesen végigmegy.

50 A terméket kiszűrjük és etanol-víz keverékéből átkristályosítjuk. Igy 15 g (89%) anyagot kapunk, olvadáspontja 140-142°C.

Elemanalízis a C₂₀H₁₈N₃Cl képlátre: számlált: C=71,53, H=5,40, N=12,51 %

talált: C=71,73, H=5,43, N=12,27 %.

B 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidildén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin.

Az A. rész szerint előállított 14 g N clano-vegyület 60 ml tönknyelvös savval, 600 ml jógeccellel és 400 ml vízzel készített oldatát keverés közben 20 órán át visszaolatással melegítjük. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízben feloldjuk és ammónium-hidroxiddal semlegesítjük. Az anyagot néhány-szor kloroformmal extraháljuk, a kloroformos

extraktumokkal vízzel mossaik, szárazra pároljuk, és a maradékot petróéterrel vagy hexán-nal eldörzsöljük. Így 11,5 g (93%) terméket kapunk, olvadásponja 149–151°C. A terméket hexánból átkristályosítjuk, így olvadásponja 150–151°C.

Elemanalízis a C₁₉H₁₉N₂Cl képlete szerinti: C=73,42, H=6,16, N=9,01 %, talált: C=73,19, H=6,14, N=8,91 %.

Az alábbi készítmények a találmany szerinti vegyület néhány dózisformáját szemléltetik. A "hatóanyag" kifejezés minden gyakorlatban a 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin vegyületet vagy ennek egy gyógyszerészeti fogadható sóját vagy szolválját jelentő.

A. példa

Tabletták

Komponensek	mg/tabletta	mg/tabletta
Hatóanyag	100	500
Laktóz, USP	122	113
Gabonakéményítő, étkezési minőségű		
pasztla, desztillált vízben	30	40
Gabonakéményítő, étkezési	45	40
Magnézium sztearát (NF)	3	7
Összesen:	300	700

Előállítási eljárás: a hatóanyagot és a laktózt megfelelő mixerben 10–15 percig keverjük. A keveréket a keményítőpasztával granuláljuk. A nedves granulátumot durva szálán (például 0,6 cm) átnyomjuk ha szükséges. A nedves granulátumot megszáritjuk. Ha szükséges, a szárított granulátumot megszártaljuk, összefekerjük a gabonakéményítővel és 10–15 percig keverjük. Ezután a keverékhez adjuk a magnézium sztearátot és 1–3 percig keverjük. A keverékből megfelelő tabletázogápen szükséges méretű és súlyú tablettakat préselünk.

B példa

Kapszulák

Komponensek	mg/kapszula	mg/kapszula
Hatóanyag	100	500
Laktóz, USP	106	123
Gabonakéményítő, étkezési	40	70
Magnézium-sztearát (NF)	4	7
Összesen:	250	700

Előállítási eljárás: a hatóanyagot, a laktózt és a keményítőt megfelelő keverőben 10–15 percig keverjük. A keverékhez adjuk a magnézium-sztearátot és 1–3 percig keverjük. A keveréket erre a célra szolgáló kapszulázó gépen megfelelő kétrészes kemény zselatin-kapszulákba töltjük.

C. példa	Parenterális készítmény	Komponensek	mg/fiola	mg/fiola
5	A hatóanyag	steril pora	100	500

Az oldal elkészítéséhez steril port, injekcióhoz alkalmas vizet vagy bakteriosztatikus, injekcióhoz alkalmas vizet adunk.

D. példa	Injekcióhoz készítmény	Komponensek	mg/fiola	mg/fiola
5	Mell p-hidroxibenzoát	1,8	1,8	
	Propill p hidroxibenzoát	0,2	0,2	
20	Nátrium-hidrogén-szulfát	3,2	3,2	
	EDTA-Na ₂	0,1	0,1	
	Nátrium-szulfát	2,6	2,6	
	Víz, injekciós céira szükség szerint	1,0 ml-re	1,0 ml-re	

Előállítási eljárás

1. A benzoésav-észtereket 65–70°C-on feloldjuk az injekciós céira szolgáló víz végső terfogatának 85%-ában.
2. Az oldatot lehűljük 25–35°C-ra, hozzáadjuk és feloldjuk benne a nátrium-hidrogén-szulfitot, az elléndiamin-tetraacetsav-dinárlumsót és a nátrium-szulfátot.
3. Az oldathoz adjuk és feloldjuk benne a hatóanyagot.
4. Injekciós céira szolgáló víz hozzáadásával az oldatot a végső térfogatra feltöltjük.
5. Az oldatot 0,22-es membránon megszűrjük és megfelelő folyákba (ampullákba) töltjük.
- 40 6. Végül az egységeket autoklavban sterilizáljuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képlete 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin és gyógyszerészeti fogadható sói előállítására, azzal jellemzőve, hogy
 - a) 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-ethoxykarbonyl-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin dekarbeloxilezünk; vagy
 - b) 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-methyl-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin demetilezünk,
- 55 és a vegyületet szabad formában vagy egy sója formájában izoláljuk.
2. Az 1. Igénypont szerinti eljárás, azzal jellemzőve, hogy a vegyületet acetál alakjában előállítjuk elő.
 3. Eljárás az (I) képlete vegyületet vagy valamely sóját hatóanyaggént tartalmazó, hírszám-minhatási gátló gyógyszerekészítmények előállítására, azzal jellemzőve, hogy az 1. Igénypont szerint előállított hatóanyagot a gyógyszeré-

194864

9

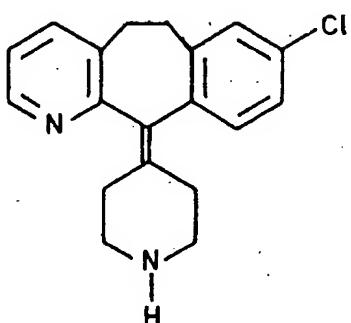
szítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és vagy egyéb segédanyaggal együtt készítjük el.

10

4. A 3. Igénypont szerinti eljárás, azzal jellemzőve, hogy a gyógyszerkészítményeket egységedzőls alakjában állítjuk elő

1 lap rajz, 1 képlet

Int. Cl. C.07 D. 401/04, A 61 K. 31/445



(I)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

Nº 5357. Nyomdaipari vállalat, Ungvár